



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia

## Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica<sup>☆</sup>

### Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis

Sueli Carneiro<sup>a,b</sup>, Valderílio Feijó Azevedo<sup>c</sup>, Rubens Bonfiglioli<sup>d</sup>, Roberto Ranza<sup>e</sup>,  
Célio Roberto Gonçalves<sup>f</sup>, Mauro Keiserian<sup>g</sup>, Eduardo de Souza Meirelles<sup>h</sup>,  
Marcelo de Medeiros Pinheiro<sup>i</sup>, Antonio Carlos Ximenes<sup>j</sup>, Wanderley Bernardo<sup>k</sup>,  
Percival Degraça Sampaio-Barros<sup>f,l,\*</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>d</sup>Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<sup>e</sup>Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

<sup>f</sup>Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup>Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>h</sup>Serviço de Reumatologia, Instituto de Ortopedia e Traumatologia, FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>i</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>j</sup>Hospital Geral de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil

<sup>k</sup>Coordenador do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

<sup>l</sup>Presidente da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2006-2012), São Paulo, SP, Brasil

#### Elaboração final

Dezembro de 2012

#### Descrição do método de elaboração das evidências

Os integrantes da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia (biênio 2010-2012) participaram do Curso de Elaboração de Evidências da Associação Médica Brasileira, em São Paulo, durante o primeiro semestre de 2011. As questões foram concluídas em reunião presencial da Comissão de Espondiloartrites no dia 15 de outubro de 2011, durante a XVIII Jornada Cone Sul de Reumatologia, em Florianópolis (SC), e foram posteriormente aprovadas por todos os coordenadores do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. As 15 questões clínicas consideradas relevantes foram estruturadas por meio da estratégia do P.I.C.O. (paciente; intervenção ou indicador; comparação; outcome). As estratégias de busca avaliaram as bases de dados MEDLINE, EMBASE, Scielo/Lilacs, Cochrane Library até fevereiro de 2012 (Apêndice). Os artigos selecionados

na primeira estratégia de busca foram submetidos à avaliação crítica das evidências, utilizando-se o escore de Jadad. Posteriormente, foram elaboradas as respostas às perguntas das Recomendações, sendo que cada referência bibliográfica selecionada apresentava o correspondente grau de recomendação e força de evidência científica. Para as Recomendações finais, as referências bibliográficas foram atualizadas até agosto de 2012, redigidas em texto único pelo coordenador, e submetidas aos coautores em dois turnos, para elaboração do texto final.

#### Grau de recomendação e força de evidência

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

<sup>☆</sup> Trabalho realizado com a chancela da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: pdsampaio Barros@uol.com.br (P.D. Sampaio-Barros).

## Objetivo

Estabelecer as recomendações para o diagnóstico (critérios classificatórios e avaliação clínica) e o tratamento da artrite psoriásica.

## Introdução

A psoríase cutânea é uma doença bastante frequente, podendo acometer 1-3% da população. Dentre as manifestações extracutâneas da psoríase, a artrite psoriásica (AP) é a mais frequente, afetando 8-42% dos pacientes psoriásicos. O quadro articular (artrite, entesite e/ou dactilite) pode cursar com significativa limitação funcional dos indivíduos acometidos. Por isso, seu diagnóstico precoce é importante para o estabelecimento de estratégias terapêuticas eficientes. Recentemente, com a proposição dos critérios classificatórios do grupo CASPAR<sup>1</sup>(B), a caracterização dos pacientes com AP ficou mais fácil e abrangente – e o advento de novas modalidades terapêuticas tornou o tratamento mais eficaz. A atualização sobre os aspectos diagnósticos e terapêuticos da AP é indispensável para uma melhor e mais abrangente compreensão da doença.

### 1. Quais são os critérios para se considerar que um indivíduo tenha artrite psoriásica?

Há vários critérios de classificação de AP:

- a) Critérios de Moll & Wright: psoríase ou história de psoríase ou doença ungueal e ausência de fator reumatoide (FR) positivo, além de um dos seguintes itens clínicos: artrite assimétrica oligoarticular, artrite poliarticular, predominância interfalangeana distal, predominância de espondilite, artrite mutilante;
- b) Critérios de Bennett: psoríase (pele ou ungueal) e dor e edema de partes moles e/ou redução na mobilidade em ao menos uma articulação, além de seis dos seguintes itens: artrite interfalangeana distal, artrite assimétrica, ausência de nódulos subcutâneos, FR negativo, fluido inflamatório sinovial, hipertrofia sinovial à biópsia, artrite erosiva de pequenas articulações, sacroiliíte, sindesmófito, ossificação paravertebral;
- c) Critérios de Vasey & Espinoza: psoríase ou história de psoríase ou doença ungueal e um dos seguintes itens: periféricos: envolvimento de falange distal, dactilite, artrite assimétrica, osteólise, artrite erosiva, periostite, anquilose; ou centrais: dor ou rigidez em coluna, sacroiliíte simétrica;
- d) Critérios de Fournié (soma de 11 pontos): psoríase (6 pontos), história de psoríase (3 pontos), artrite interfalangeana distal (3 pontos), envolvimento inflamatório da coluna cervical ou torácica (3 pontos), artrite assimétrica (1 ponto), dor (2 pontos), presença de HLA-B16 ou B17 (6 pontos), FR negativo (4 pontos), erosão de falange distal ou osteólise ou anquilose ou formação óssea ou erosão em tufo (5 pontos);
- e) Critérios do ESSG: dor inflamatória em coluna ou sinovite e psoríase ou história familiar de psoríase;

- f) Critérios CASPAR: presença de doença inflamatória articular confirmada (articulações, coluna, ou enteses), com ao menos três desses elementos: psoríase atual, história de psoríase ou história familiar de psoríase, dactilite, formação óssea justa-articular (mãos ou pés), FR negativo e distrofia psoriásica ungueal<sup>1</sup>(B). A sensibilidade e a especificidade dos critérios CASPAR são 99,7% e 99,1%, respectivamente<sup>2</sup>(B).

Nos critérios CASPAR, as características clínicas dos pacientes são: psoríase em 100%, distrofia psoriásica ungueal em 28,5%, FR negativo em 77,1%, dactilite em 34,2%, formação óssea justa articular em 34,2% dos casos. Além disso, entre as formas de apresentação mais comuns estão: predomínio inflamatório articular periférico (81,2%) e acometimento poliarticular (47,8%)<sup>1</sup>(B).

Em pacientes com AP, os critérios de Bennett foram positivos em 10,2% dos casos, os de Moll & Wright em 30,7%, os do ESSG em 43,5%, os critérios de Vasey & Espinoza em 46,1%, os de Fournié em 79,4%, e os critérios CASPAR em 89,7% dos casos<sup>3</sup>(B).

Em pacientes com AP os critérios clínicos que predominam, com suas respectivas prevalências relativas, sensibilidade e especificidades no diagnóstico, são: sinovite (151%, 51% e 100%), entesopatia (140%, 40% e 100%), dactilite (120%, 20% e 100%), história familiar (118%, 51% e 67%), lombalgia inflamatória (113%, 13% e 100%) e dor alternada em nádegas (111%, 13% e 98%)<sup>4</sup>(B).

Na avaliação dos desfechos clínicos de pacientes com AP, o domínio mais frequente é a pele [Psoriasis Area Severity Index (PASI) e Physician Global Assessment of Psoriasis (PGAP)], seguido da articulação (contagem do número de articulações acometidas, presença de envolvimento interfalangeano distal e presença de poliartrite simétrica). Outros domínios clínicos considerados são entesite [presença de dor, escore Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)], dactilite [número de dedos acometidos e Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial Index for Dactylitis (IMPACT 1)] e doença ungueal [Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)]<sup>5</sup>(B).

### Recomendação 1

Os critérios classificatórios mais utilizados para a artrite psoriásica são os do CASPAR.

### 2. Há correlação de atividade entre doença cutânea, ungueal e articular na artrite psoriásica?

Em pacientes com AP, a doença de pele precede a artrite em 60% dos casos, ocorre no mesmo ano em 31%, e a artrite precede as manifestações de pele em 9%. Há correlação significativa entre o grau de envolvimento da pele (PASI) e o teste de Schober. Articulações deformadas estão associadas com escore PASI elevado. O escore de acometimento de couro cabeludo está correlacionado positivamente com o número de articulações acometidas (deformidades, dactilites e envolvimento interfalangeano distal). De maneira semelhante, há associação entre o envolvimento ungueal e a deformação articular, bem como o número de articulações acometidas<sup>6</sup>(B).

O espessamento ungueal com ou sem irregularidade na superfície ocorre em 95,7% dos casos de AP. O diagnóstico por ressonância magnética (RM) do envolvimento ungueal é mais frequente em pacientes com sinais clínicos de onicopatia. De maneira semelhante, pacientes com anormalidades em interfalangeanas distais apresentam sinais clínicos de onicopatia com mais frequência, com aumento de risco de 49,2%<sup>7(B)</sup>.

O envolvimento ungueal é significativamente maior entre pacientes com AP do que em pacientes com psoríase apenas (aumento do risco de 59%), mas não há relação entre o padrão de envolvimento cutâneo e o envolvimento ungueal<sup>8(B)</sup>. A área cutânea acometida em pacientes com psoríase sem artrite é quatro vezes maior (9,8%) que em pacientes com AP (2,5%)<sup>9(B)</sup>.

### Recomendação 2

Há relação variável de intensidade entre as manifestações cutâneas e o acometimento articular na artrite psoriásica. As alterações ungueais são mais frequentes nos pacientes com artrite psoriásica.

### 3. Quais são as comorbidades mais associadas à artrite psoriásica?

Pacientes com AP, quando comparados com pacientes com psoríase sem artrite, têm aumento de 4,9% no risco de doença cardiovascular [number need to harm (NNH): 20], de 17,5% em hipertensão (NNH: 6), de 6,2% em hiperlipidemia (NNH: 16), de 5,3% em diabetes tipo II (NNH: 19), de 3,5% em obesidade (NNH: 32), de 4,3% em doença respiratória (NNH: 24), de 6,7% em doença gastrointestinal (NNH: 14), de 5,7% em doença neurológica (NNH: 19), de 11,4% em depressão ou ansiedade (NNH: 9) e de 4,7% em câncer (NNH: 21)<sup>10(B)</sup>.

Há aumento de 79% em risco relativo de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte cardiovascular, semelhante ao de pacientes com psoríase sem artrite<sup>11(B)</sup>.

Pacientes com AP já estabelecida têm aumento de 22,9-49,3% no risco de hipertensão (NNH: 2-5), de 2,2-5,3% em diabetes (NNH: 19-45), de 7,4-8,1% em doença de Crohn (NNH: 12-14) e de 6,4-11,8% em doença obstrutiva crônica (NNH: 8-15). Já pacientes com AP em fase inicial têm aumento de 22,8-26,6% no risco de hipertensão (NNH: 4)<sup>12(B)</sup>. Há aumento ainda de 22,9% no risco de síndrome metabólica (NNH: 4)<sup>13(B)</sup>, de aterosclerose e de doença vascular periférica<sup>14(B)</sup>.

Pacientes com AP têm aumento de 2-17% no risco de apresentar TSH > 3,5 µU/mL, de 12-16% de apresentar anticorpo antitiroperoxidase > 100 UI/mL e de 15-20% de apresentar autoimunidade tireoideana (AbTg+ ou AbTPO+)<sup>15(B)</sup>.

A uveíte é uma comorbidade que pode estar presente em pacientes com AP, de maneira unilateral e bilateral, em 25% e 37,5% dos casos, respectivamente, com distribuição semelhante nas apresentações anterior e posterior e de instalação insidiosa em 19% dos pacientes, com tempo médio de nove anos após o diagnóstico da artrite<sup>16(B)</sup>.

### Recomendação 3

Há aumento no risco de associação de algumas comorbidades na artrite psoriásica, como doenças cardiovasculares, diabe-

tes tipo II, doenças gastrointestinais, respiratórias e neuropsiquiátricas, hipotireoidismo e uveíte.

### 4. Quais são as evidências para o uso de corticosteroides em pacientes com artrite psoriásica?

Glicocorticoides podem ser utilizados como tratamento adjuvante em doença localizada (formas oligoarticulares, entesites ou dactilites)<sup>17(D)</sup>. O uso de injeções de corticosteroide (metilprednisolona), em doses variando de 5-80 mg, em pacientes com AP, pode ser realizado em articulações inflamadas ou com lesão, como interfalangeanas (44%), joelhos (21%) e coxofemorais (9,4%). A probabilidade de resposta clínica em três meses e em seis meses é de 41,6% e 51,5%, respectivamente. Das articulações que respondem em três meses, pode haver recorrência em 25,5%<sup>18(B)</sup>.

O uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com AP não foi estudado de maneira consistente. Além disso, a opinião especializada contraindica o uso de corticoides sistêmicos no tratamento da psoríase, sendo recomendado em situações especiais, e nunca de forma crônica. Apesar disso, esses medicamentos têm sido prescritos na AP em 24,4-30% dos casos, com precaução, devido a possível piora do acometimento cutâneo<sup>19(B)</sup>. Também o uso prolongado de glicocorticoides pode produzir resistência no controle da psoríase tratada com o metotrexato, além de poder determinar eventos adversos como osteoporose, redução da tolerância à glicose e aumento das infecções. Sua interrupção pode levar à forma pustular da psoríase<sup>20(C)</sup>.

Com frequência de 24,4% de uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com AP, o mais comumente prescrito é a metilprednisolona (65,9%). Também são utilizados o deflazacorte (22,8%), a prednisona (4,4%), a betametasona (2,3%) e a dexametasona (2,3%). A dose média diária de metilprednisolona é de 4,5 ± 1,4 mg<sup>21(C)</sup>.

### Recomendação 4

O uso de corticosteroide injetável intra-articular na artrite psoriásica pode ser uma opção terapêutica em doença localizada; entretanto, o uso sistêmico não é recomendado por falta de demonstração de eficácia e pelo risco de eventos adversos graves, além da recidiva da psoríase cutânea quando da retirada da droga.

### 5. Quais são as evidências para o uso de anti-inflamatórios não hormonais em pacientes com artrite psoriásica?

A prescrição de indometacina 50 mg/dia para pacientes com AP pode determinar resposta clínica (melhora na dor, na limitação de movimentos e na rigidez) em 62% dos casos em seguimento de oito semanas, podendo ocorrer eventos adversos como vertigem, náusea ou cefaleia<sup>22(B)</sup>.

A comparação entre indometacina e diclofenaco 75 mg/dia em pacientes com AP demonstra resposta clínica não significativa, em oito semanas, com ambas medicações e

sem diferença entre elas, inclusive em relação aos eventos adversos<sup>23</sup>(B).

O anti-inflamatório nimesulida, sobretudo nas doses de 200 mg e 400 mg/dia, proporciona os seguintes benefícios aos pacientes com AP: redução dos escores de dor, redução dos escores de edema e rigidez matinal, redução do uso de analgésicos, sem aumento significativo de eventos adversos<sup>24</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AP com celecoxibe 200 mg ou 400 mg, por duas semanas, aumenta a resposta clínica, medida pelo *American College of Rheumatology Responders Index* 20% (ACR20) em 21% [*number needed to treat* (NTT): 5] e em 11% (NNT: 9), respectivamente. Entretanto, após 12 semanas de seguimento, não há diferença na resposta quando comparamos os pacientes tratados com celecoxibe e os pacientes não tratados<sup>25</sup>(A).

### Recomendação 5

O tratamento com anti-inflamatórios não hormonais é uma opção terapêutica sintomática e de curta duração na artrite psoriásica.

## 6. Quais são as evidências para o uso de drogas de base convencionais (metotrexato, ciclosporina, leflunomida e sulfasalazina) em pacientes com artrite psoriásica?

### Metotrexato

O uso do metotrexato na dose de 2,5-5,0 mg a cada 12 horas, em três doses consecutivas por semana, durante 12 semanas, em pacientes com AP, quando comparado a pacientes sem uso de metotrexato, não demonstra benefício com relação a edema, rigidez matinal, dor, força ou acometimento articular. Apenas reduz o escore de gravidade avaliado pelo médico. Em relação a eventos adversos, há distúrbios gastrointestinais, estomatite e aumento dos níveis de bilirrubina<sup>26</sup>(B).

No seguimento de 24 meses de pacientes com AP tratados com metotrexato 5,0-7,5 mg por semana, não se verifica diferença na resposta clínica (redução  $\geq 40\%$  nas articulações inflamadas) quando comparado com pacientes em uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs). De forma semelhante, a avaliação radiológica revela uma diferença não significativa de aumento no escore de dano articular de 16% nos pacientes tratados com metotrexato<sup>27</sup>(B).

No tratamento de pacientes com AP durante seis meses, a associação de metotrexato aos AINHs desde o início do tratamento ou no segundo trimestre produz benefício, sem diferença entre os dois regimes de tratamento, com relação à atividade da doença, medida por: (1) contagem de edema ou rigidez articular, (2) avaliações globais do paciente ou do médico, e (3) escala visual analítica (EVA) de dor<sup>28</sup>(B).

O tratamento com metotrexato em pacientes com AP comparado com o tratamento em pacientes com artrite reumatoide durante seis meses revela que os resultados são superiores nos casos de artrite reumatoide. Entretanto, em relação ao início da terapêutica, os pacientes com AP têm redução no número de articulações acometidas, na dor (EVA) e no escore de avaliação global de atividade da doença (pacientes e médicos) e aumento

na qualidade de vida [Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) e Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)]. Ainda com relação à atividade da doença, na AP há aumento no número de pacientes com DAS  $\geq 2,6$  e  $\geq 3,2$ , de 17% e 29%, respectivamente<sup>29</sup>(B).

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de metotrexato são náusea, fotossensibilização e aftas (levando a descontinuidade) e elevação dos níveis de enzimas hepáticas (35%)<sup>30,31</sup>(B).

### Ciclosporina

A comparação entre ciclosporina (3 mg/kg/dia) e metotrexato (três doses consecutivas de 2,5 mg a cada 12 horas na semana) no tratamento de pacientes com AP revela que ambas medicações em 12 meses produzem benefício aos pacientes, com relação ao edema e à dor articular, à rigidez matinal, à força, à atividade da doença pela avaliação global dos pacientes e médicos, sem diferença entre os dois regimes de tratamento. Com relação aos eventos adversos, entretanto, o tratamento com metotrexato aumenta as enzimas hepáticas, e a ciclosporina não aumenta<sup>32</sup>(B).

O tratamento com ciclosporina (3 mg/kg/dia), comparado com sulfasalazina (2 g/dia) associada a sintomáticos, ou a sintomáticos apenas (AINHs, analgésicos e/ou prednisona), durante seis meses, determina melhores resultados, com maior redução da dor, redução no número de articulações acometidas, redução da atividade da doença pela avaliação global de pacientes em 34% e de médicos em 24%, e melhor escore (*Arthritis Impact Measurement Scale* e *Spondylitis Functional Index*). Quando comparado com o tratamento sintomático, a ciclosporina determina aumento nos pacientes que atingem ACR50 e ACR70 em 22% e 24%, respectivamente. Os eventos adversos são piora da função renal, distúrbios gastrointestinais e neurológicos e hipertensão<sup>33</sup>(A).

Em pacientes com AP e resposta incompleta ao metotrexato, o uso de ciclosporina (2,5 mg/kg/dia) por 48 semanas reduz o risco de acometimento articular em 36% (NNT: 3), além do PASI e do número de articulações edemaciadas. Não há diferença nos escores de dor. Há aumento de eventos adversos, como náusea, cefaleia, parestesia e sensação de queimação<sup>34</sup>(B).

O tratamento com ciclosporina (2,5-3,75 mg/kg/dia) em comparação com o adalimumabe (40 mg em semanas alternadas), ou com a combinação de ambos, em pacientes com AP, demonstra que a combinação aumenta a resposta (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) em comparação com a ciclosporina em 30% (NNT: 3), aumenta o número de pacientes com resposta ACR50 em 51% (NNT: 2), melhora o escore *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) e reduz o uso de AINHs e de corticosteroides em 51% (NNT: 2)<sup>35</sup>(B).

### Leflunomida

O uso da leflunomida (100 mg/dia por três dias seguida de 20 mg/dia) em pacientes com AP aumenta a resposta, medida pelo *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), em 29,2% (NNT: 3), em todos os critérios (dor articular, escore de edema e avaliação global). Aumenta, ainda, o número de pacientes que atingem ACR20 em 16,3% (NNT: 6) e melhora a qualidade de vida, medida pelo HAQ<sup>36</sup>(A).



A descontinuidade no tratamento com leflunomida por eventos adversos é superior (29,2%) à presente no tratamento com metotrexato (10,8%), apesar de essa diferença não ser significativa. A incidência de eventos adversos é superior na leflunomida (38,7 eventos por 100 pacientes/ano) quando comparado ao metotrexato (14,3 eventos por 100 pacientes/ano), e também eleva as enzimas hepáticas<sup>37</sup>(B). Durante 24 meses de seguimento, 33,3% dos pacientes descontinuam o tratamento – 11,1% por falta de eficácia e 23,3% por eventos adversos<sup>38</sup>(B).

### Sulfasalazina

Após 24 semanas de tratamento de pacientes com AP com sulfasalazina (40 mg/kg/dia), não há diferença, em comparação com pacientes não tratados, com relação à dor, rigidez matinal, avaliação global de atividade da doença ou índice de descontinuidade<sup>39</sup>(B).

Não há benefício com relação à dor, força, número de articulações acometidas e edema articular no tratamento de pacientes com sulfasalazina (500 mg/dia) por 12 semanas. As únicas medidas que demonstram benefício são a avaliação global de atividade da doença realizada pelo paciente e pelo médico e o tempo de rigidez matinal<sup>40</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AP com sulfasalazina (2,0 g/dia) durante 24 semanas determina benefício apenas na redução da dor, medida pela escala EVA. Entretanto, não há diferença quando comparado a não tratar, com relação à rigidez matinal, à redução do número de articulações acometidas e em relação ao escore *Ritchie articular index*. Os principais eventos adversos são náusea, distúrbios gastrointestinais, cefaleia, reações de pele, elevação das enzimas hepáticas e da creatinina<sup>41</sup>(B).

### Recomendação 6

Há controvérsia sobre a eficácia do metotrexato no tratamento da artrite psoriásica, podendo ser usado em associação com anti-inflamatórios não hormonais, e com precaução devido à hepatotoxicidade.

A ciclosporina é opção eficaz de tratamento da artrite psoriásica, e pode ter seus resultados potencializados em associação com o adalimumabe.

A leflunomida é opção terapêutica na artrite psoriásica, com precaução devido à sua hepatotoxicidade.

A sulfasalazina é opção terapêutica na artrite psoriásica, podendo reduzir a dor.

## 7. Quais são as indicações para o uso de drogas anti-TNF na artrite psoriásica?

### Infliximabe

Pacientes com diagnóstico de AP estabelecida há mais de seis meses de duração, com falha terapêutica com drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs), com artrite poliarticular periférica e rigidez matinal de mais de 45 minutos de duração, tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 14, podem apresentar aumento na resposta ACR20, ACR50 e ACR70<sup>42</sup>(A).

Pacientes com diagnóstico de AP estabelecida há mais de seis meses de duração, com falha terapêutica com DMCDs ou AINHS, com artrite poliarticular periférica e rigidez matinal de mais de 45 minutos de duração, psoríase em placa, sem tuberculose, infecções, câncer ou insuficiência cardíaca, tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22, com ou sem metotrexato, apresentam efeitos na evolução clínica<sup>43</sup>(A).

### Etanercepte

O tratamento de pacientes com AP ativa e resposta inadequada a AINHS pode ser realizado com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC administrado por 12 ou 24 semanas, com ou sem associação ao metotrexato<sup>44,45</sup>(A).

### Adalimumabe

Em pacientes adultos com AP ativa moderada a grave (ao menos três articulações edemaciadas e com dor) e com lesões cutâneas psoriásicas ou história de psoríase, resposta inadequada ou intolerância a AINHS, com ou sem associação ao metotrexato, sem história de sintomas neurológicos sugestivos de doença desmielinizante, história de tuberculose ativa ou listeriose, ou a presença de infecção grave, o uso de adalimumabe 40 mg SC em semanas alternadas, por 24 semanas de seguimento, pode ser analisado frente à melhora na resposta ACR20 na 12ª semana e modificação no escore Sharp de dano estrutural nas radiografias de mãos e pés na 24ª semana. Outros desfechos que podem ser analisados são: ACR50 e ACR70, resposta medida pelo PsARC, HAQ-DI e SF-36, na 12ª e 24ª semanas, e eventos adversos<sup>46</sup>(B).

Em pacientes adultos, com AP ativa moderada a grave (ao menos três articulações edemaciadas e com dor), e com lesões cutâneas psoriásicas de placas crônicas; resposta inadequada a DMCDs; com ou sem associação ao metotrexato ou a DMCDs; sem história de uso prévio de anti-TNF, ou de corticoides há ao menos quatro semanas, ou de tratamento tópico para psoríase, ou de fototerapia, ou de alefacepte ou siplizumabe com 12 semanas, ou qualquer outro biológico. Sem infecção, ou história de tuberculose, ou doença cardíaca, renal, neurológica, psiquiátrica, endócrina, metabólica, hepática, sintomas de desmielinização e câncer, o tratamento com adalimumabe 40 mg, em semanas alternadas por 12 semanas, pode produzir efeitos na resposta medida pelo ACR20, ACR50 ou ACR70<sup>47</sup>(A).

### Golimumabe

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a DMCDs ou AINHS, com ou sem associação ao metotrexato, tratados com golimumabe 50 mg ou 100 mg a cada quatro semanas, por 20 semanas, podem apresentar aumento na resposta ACR20<sup>48</sup>(A).

### Recomendação 7

O tratamento com drogas anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) está indicado em pacientes adultos, com artrite psoriásica ativa moderada a grave (ao menos três articulações edemaciadas e com dor), estabelecida há mais de seis meses, e com lesões cutâneas psoriásicas de placas crônicas ou história de psoríase; resposta inadequa-

da ou intolerância a anti-inflamatórios não hormonais ou a drogas modificadoras do curso da doença por três meses; com ou sem associação ao metotrexato.

## 8. Existe diferença de eficácia entre as drogas anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

Pacientes com AP e indicação de tratamento com drogas anti-TNF, tratados comparativamente com infliximabe na dose de 5 mg/kg a cada seis a oito semanas, etanercepte 25 mg 2x/semana, e adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, seguidos por três meses a um ano, apresentam os seguintes resultados: resposta ACR20 de 72%, 70% e 75%, nos pacientes tratados com etanercepte, adalimumabe e infliximabe, respectivamente; nenhum dos pacientes apresentaram remissão completa no período de um ano (ausência de articulações acometidas clinicamente)<sup>49(B)</sup>. A tabela 1 mostra a comparação de NNT nos diversos tratamentos da AP com anti-TNF.

### Infliximabe

Pacientes com diagnóstico de AP estabelecida há mais de seis meses, com falha terapêutica com DMCDs, com artrite poliarticular periférica e rigidez matinal de mais de 45 minutos de duração, tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 14, apresentam aumento nas respostas ACR20 de 55% (NNT: 2), ACR50 de 46% (NNT: 2) e ACR70 de 29% (NNT: 3). Há ainda resposta medida pelo escore HAQ, aumento na resposta PsARC de 54% (NNT: 2), melhora no escore de dactilite de 56% (NNT: 2), redução na entesite de 17% (NNT: 6) e aumento na melhora do escore Disease Activity Score em 28 articulações (DAS-28) de 43,2% (NNT: 2)<sup>42(A)</sup>.

Em pacientes com diagnóstico de AP estabelecida há mais de seis meses, com falha terapêutica com DMCDs ou AINHS, com artrite poliarticular periférica e rigidez matinal de mais de 45 minutos de duração, psoríase em placa, sem tuberculose, infecções, câncer ou insuficiência cardíaca, tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22, apresentam:

- Maiores proporções de resposta ACR20 na 14ª semana (47%) – NNT: 2 e 24ª semana (38%) – NNT: 2. Na 14ª semana, 33% dos pacientes tratados com infliximabe alcançam maior resposta ACR50 (NNT: 3) e 14% ACR70 (NNT: 7)<sup>43(A)</sup>;
- Na 14ª semana, 50% dos pacientes tratados com infliximabe têm melhora de acordo com o PsARC (NNT: 2); na 24ª semana: 38% (NNT: 3)<sup>43(A)</sup>;
- Redução no risco de dactilite de 12% (NNT: 8) e 22% (NNT: 5), na 14ª e 24ª semanas, respectivamente. E redução na entesopatia de 12% (NNT: 8) e 17% (NNT: 6), nas semanas 14 e 24, respectivamente<sup>43(A)</sup>;
- A proporção de pacientes que atinge resposta clínica (HAQ) aumenta em 40% (NNT: 3) e 32% (NNT: 3), na 14ª e 24ª semanas<sup>43(A)</sup>;

Esses resultados são mantidos até a 54ª semana de tratamento<sup>50(B)</sup>;

Com dois anos de seguimento, as respostas ACR20, ACR50 e ACR70 são de 45%, 45% e 35%, respectivamente<sup>51(B)</sup>.

O impacto no trabalho com o tratamento de infliximabe na 14ª semana de análise leva a aumento na produtividade de 58,3% (NNT: 2), aumento na taxa de emprego desses pa-

cientes em 11,5-20% (NNT: 5-8) e redução na perda de dias de trabalho<sup>52(A)</sup>.

### Etanercepte

O tratamento de pacientes com AP ativa e indicação de drogas anti-TNF com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC administrado por 12 semanas aumenta a resposta PsARC em 64% (NNT: 2), aumenta a resposta ACR20 em 60% (NNT: 2), reduz o número de articulações acometidas de 53-70% e aumenta a resposta funcional (*disability index scores*) em 29% (NNT: 3)<sup>45(A)</sup>.

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a AINH podem ser tratados com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC, administrada por 24 semanas. A resposta ACR20 em 12 semanas aumenta em 44% (NNT: 2), a resposta PsARC aumenta em 47% (NNT: 2) e em 24 semanas a melhora funcional (HAQ) aumenta em 48% (NNT: 2)<sup>44(A)</sup>. Em 12 meses, ainda, as respostas ACR20 e PsARC são de 64% e 84%, respectivamente, semelhante à resposta em 12 semanas<sup>53(A)</sup>. Os pacientes tratados com etanercepte têm aumento de 47,2% na melhora medida pelo HAQ-DI em 24 semanas, com 41,2% dos pacientes apresentando resposta completa em 48 semanas<sup>54(B)</sup>.

### Adalimumabe

Em pacientes adultos com AP ativa moderada a grave, o tratamento com adalimumabe na 12ª semana determina aumento na resposta ACR20 de 44% (NNT: 2). Na 24ª semana, a resposta ACR20 aumenta em 42% (NNT: 2). Entre os pacientes recebendo adalimumabe, a resposta medida pelo PsARC melhora em 36% na 12ª semana (NNT: 3) e 37% na 24ª (NNT: 3)<sup>46(B)</sup>.

Após 48 semanas, o índice de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 nos pacientes que recebem adalimumabe é de 56%, 44% e 30%, respectivamente. A resposta PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100 é de 67%, 58%, 46% e 33%, respectivamente<sup>55(B)</sup>.

Em relação à qualidade de vida e função, medidas por *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* (FACIT-Fatigue), HAQ-DI, *Minimum Clinically-Important Difference* (MCID), *Physical Component Summary Score* (PCS) e SF-36, os pacientes tratados com adalimumabe por 24 semanas apresentam: aumento na MCID  $\geq -0,3$  pontos (HAQ-DI) de 23,6% (NNT: 4); resolução completa (HAQ-DI) de 20,9% (NNT: 5); aumento na MCID  $\geq 5$  pontos (SF 36) de 31,6% (NNT: 3); aumento na MCID  $\geq 4$  pontos (FACIT) de 31,6% (NNT: 3); aumento na MCID  $\geq -5$  pontos (DLQI) de 31,3% (NNT: 3); e resolução completa (DLQI) de 38,6% (NNT: 3)<sup>56(B)</sup>.

A porcentagem de pacientes que alcançam resposta, em dois anos, ACR20, ACR50, ACR70 e PsARC é de 57,3%, 42,7%, 29,9% e 63,5%, respectivamente, semelhante à obtida na 48ª semana. A resposta completa (HAQ-DI) é de 38,5%, e os pacientes que atingem a mínima diferença clínica importante no HAQ-DI, no SF-36, no FACIT-F e no DLQI, é de 47,6%, 50,0%, 76,7% e 56,3%, respectivamente, também semelhante à obtida com 48 semanas<sup>57(B)</sup>.

Em pacientes com AP ativa moderada a grave, o tratamento com adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, por 12 semanas, produz aumento na resposta ACR20, ACR50 e ACR70 de 23% (NNT: 4), 23% (NNT: 4) e 14% (NNT: 7), respectivamente. Há redução também na atividade global da doença e melhora na função física (HAQ-DI). A resposta com ou sem associação a AINH ou

**Tabela 1 - Comparação de NNT nos diversos tratamentos da artrite psoriásica com anti-TNF**

Drogas	Desfechos (NNT)							
	ACR20	ACR50	ACR70	PsARC	HAQ	DAS28	Entesite	DLQI
Adalimumabe	2			3	4			3
Etanercepte	2			2	3			
Golimumabe	2			2		2		
Infliximabe	2	2	3	2	3	2	6	2

NNT, number needed to treat; ACR, American College of Rheumatology Responders Index; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; HAQ, Health Assessment Questionnaire; DAS-28, Disease Activity Score in 28 joints; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

a corticoide é semelhante. Há aumento na resposta PsARC em 27% (NNT: 4) e redução no escore de dactilite e de entesite<sup>47</sup>(A).

A resposta ACR20/50/70 após 24 semanas é de 65%, 43% e 27%, respectivamente, e a resposta PsARC é de 75%, semelhante à de 12 semanas<sup>47</sup>(A).

### Golimumabe

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a DMCDs ou AINHS, tratados com golimumabe 50 mg ou 100 mg a cada quatro semanas, por 20 semanas, apresentam, em 14 semanas, aumento na resposta ACR20 de 42% e 36% nas doses de 50 mg e 100 mg, respectivamente, independente da associação com metotrexato. Também em 14 semanas os pacientes tratados com golimumabe têm aumento de 50% (NNT: 2) na resposta PsARC em ambas doses e de 40% na resposta EULAR (DAS-28) em ambas doses<sup>48</sup>(A).

### Recomendação 8

Não há diferença na eficácia no tratamento de pacientes com AP com os diferentes anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe), principalmente nas medidas de resposta ACR20, PsARC e HAQ.

## 9. Existe diferença de segurança entre as drogas anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

### Infliximabe

Não há aumento de eventos adversos com o tratamento de infliximabe, sendo os mais comuns: cefaleia, bronquite, infecção respiratória, rinite e rash cutâneo<sup>42</sup>(A).

Não há aumento de eventos adversos, eventos adversos graves ou infecções nos pacientes tratados com infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22, com ou sem metotrexato) em comparação com aqueles não tratados. A proporção de perda na aderência ao tratamento por eventos adversos é de 4%, sendo algumas dessas causas o aumento das enzimas hepáticas. Os eventos adversos mais comuns são: infecção respiratória, cefaleia e pode ocorrer câncer<sup>43</sup>(A).

### Etanercepte

O evento adverso mais comum no tratamento de pacientes com AP com etanercepte, 25 mg 2x/semana SC, administrado por 12 semanas, é infecção respiratória<sup>45</sup>(A).

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a AINHS podem ser tratados com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC administrado por 24 semanas, com ou sem associação ao metotrexato. Eventos adversos podem ocorrer, como dor torácica, cálculo renal, síncope ou esclerose múltipla. Não há aumento de evento adverso em relação aos pacientes não submetidos ao tratamento, sendo a maioria moderados, e o mais comum é infecção respiratória em até dois anos de seguimento<sup>44,53</sup>(A).

### Adalimumabe

O adalimumabe na 24ª semana não tem aumento na incidência de eventos adversos comparado aos pacientes não tratados (infecção respiratória, hipertensão, cefaleia). Eventos adversos graves são artrose, convulsões, meningite viral, cálculo renal, pancreatite, plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas, que podem levar a descontinuidade do tratamento<sup>46</sup>(B). O adalimumabe é seguro na 48ª semana<sup>55</sup>(B).

Não há diferença nos eventos adversos em dois anos quando comparado com um ano de tratamento com adalimumabe, sendo que 91,6% dos pacientes apresentam um evento, e 16,8% desses ao menos um evento grave. Os eventos mais comuns são colelitíase, infarto do miocárdio, apendicite, infecção urinária, osteoartrite, convulsão, nefrolitíase, tuberculose, linfoma, e 6,7% dos pacientes descontinuam o tratamento<sup>56</sup>(B).

Os eventos adversos na 12ª semana são menores em 26,7%, sendo a maior parte de grau moderado<sup>47</sup>(A). Há redução nas infecções em 15,1%, não havendo casos de tuberculose, granulomatose, desmielinização, lúpus, insuficiência cardíaca ou câncer. Na 24ª semana os eventos adversos são em 54,6%, graves (3,1%), e levam à descontinuidade em 6,2%. Outros eventos adversos são: tosse, nasofaringite, elevação de enzimas hepáticas, linfoma e câncer<sup>47</sup>(A).

### Golimumabe

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a DMCDs ou AINHS, com ou sem associação ao metotrexato, tratados com golimumabe 50 mg ou 100 mg a cada quatro semanas por 20 semanas, apresentam como evento adverso mais frequente em 14 semanas a nasofaringite e a infecção respiratória. As infecções ocorrem mais frequentemente com altas doses, sendo de 3% o índice de descontinuidade por eventos adversos. Há elevação das enzimas hepáticas de 18-24% e de 13-34% dos pacientes recebendo 50 mg e 100 mg, respectivamente. Pode haver ocorrência de câncer e tuberculose, requerendo tratamento<sup>48</sup>(A).

### Recomendação 9

Não há diferença significativa no perfil de segurança das drogas anti-TNF na artrite psoriásica, apesar da difícil quantificação dos eventos adversos.

## 10. O uso da terapia anti-TNF é capaz de reduzir o dano estrutural em pacientes com artrite psoriásica?

### Infliximabe

O uso de infliximabe (5 mg/kg) nas semanas 0, 2 e 6, e a cada oito semanas até a semana 54, em pacientes com AP ativa, avaliados pela radiografia de mãos e pés, quanto a erosões e redução do espaço articular pelo escore Sharp/van der Heijde modificado, demonstra menor progressão radiológica (escore Sharp/van der Heijde) na 24ª e na 54ª semanas, quando comparado com pacientes não submetidos ao tratamento. Com dois anos de seguimento, a progressão radiológica é significativamente menor que a esperada, e os eventos adversos permanecem dentro da estimativa na primeira fase de seguimento<sup>51,57</sup>(B).

Pacientes com AP ativa tratados com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 14 e depois a cada oito semanas até a 50ª semana, e pacientes recebendo a mesma dose a partir das semanas 16, 18, 22 e depois a cada oito semanas até a 50ª, não apresentam piora radiológica estrutural ou progressão da doença (medida pelo escore van der Heijde/Sharp) em 85% e 84% dos casos, respectivamente<sup>58</sup>(B).

### Etanercepte

Em 12 meses de seguimento a progressão radiológica de doença é reduzida com o uso de etanercepte em -1,03 unidades do escore Sharp na média. A associação com metotrexato não altera os resultados<sup>44</sup>(A). A progressão radiológica é reduzida em -1,38 em dois anos de seguimento<sup>53</sup>(A).

### Adalimumabe

O tratamento com adalimumabe resulta em inibição significativa nas mudanças estruturais nas radiografias. A mudança na média no escore Sharp total entre o início e a 24ª semana é de 0,2 para os pacientes recebendo adalimumabe em comparação a 1,0 para os pacientes não tratados<sup>46</sup>(B).

Diferenças significativas são também observadas no escore de erosão (mudança na média de 0,0 nos pacientes recebendo adalimumabe versus 0,6 naqueles não recebendo o tratamento ao longo de 24 semanas) e escore de redução no espaço articular (mudança na média de 0,2 nos pacientes recebendo adalimumabe versus 0,4 naqueles não recebendo o tratamento ao longo de 24 semanas)<sup>46</sup>(B).

As mudanças no escore Sharp após 48 semanas são na média de 0,1. As respostas clínica e radiológica independem da associação com metotrexato<sup>55</sup>(B).

A duração média de tratamento de dois anos com adalimumabe de 40 mg em semanas alternadas demonstra redução ou manutenção no escore Sharp de 79,1%, semelhante à

obtida na 24ª e na 48ª semana. Dos pacientes que não apresentam progressão radiológica até a 48ª semana, 84,3% mantêm ausência de progressão radiológica<sup>56</sup>(B).

O tratamento de pacientes com AP ativa sem história de infecções, doença grave, desmielinização ou antecedentes de uso de anti-TNF, com adalimumabe 40 mg em semanas alternadas, por 24 semanas, avaliados por RM, demonstra 65% de melhora no edema de medula óssea, ausência de melhora no escore de erosão, melhora no escore de sinovite em 3% e redução de 44% no derrame articular<sup>59</sup>(B).

### Recomendação 10

Há redução da progressão radiológica, principalmente medida pelo escore Sharp, em seguimento de até dois anos com o uso dos anti-TNF, na artrite psoriásica.

## 11. Deve-se utilizar drogas de base convencionais, como metotrexato, leflunomida ou ciclosporina, concomitante às drogas anti-TNF?

A associação com DMCDs, como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiquina, ou intramuscular, penicilamina ou azatioprina não modifica os resultados de pacientes com diagnóstico de AP tratados com infliximabe 5 mg/kg<sup>42</sup>(A).

O tratamento de pacientes com AP ativa e indicação de drogas anti-TNF, com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC administrado por 12 semanas, com ou sem associação ao metotrexato, aumenta as respostas PsARC e ACR20<sup>45</sup>(A).

Pacientes com AP tratados com etanercepte (25 mg 2x/semana) isolado ou em combinação com metotrexato (10 a 15 mg/semanal) apresentam sobrevida semelhante em cinco anos de seguimento com ambas formas de tratamento<sup>60</sup>(B).

As respostas ACR20, ACR50 e ACR70 não diferem entre pacientes recebendo adalimumabe em combinação com metotrexato e pacientes recebendo apenas adalimumabe<sup>46</sup>(B).

A resposta a DMCDs (exceto ciclosporina) dos pacientes com AP ativa moderada a grave tratados com adalimumabe 40 mg, em semanas alternadas, por 12 semanas, com ou sem associação ao metotrexato, é semelhante<sup>47</sup>(A).

Pacientes com AP ativa e resposta inadequada a DMCDs ou AINHS, tratados com golimumabe 50 mg ou 100 mg a cada quatro semanas, por 20 semanas, apresentam, em 14 semanas, aumento na resposta ACR20, independente da associação com metotrexato<sup>48</sup>(A).

O tratamento de pacientes com AP durante 12 meses com ciclosporina (2,5-3,75 mg/kg/dia), adalimumabe (40 mg em semanas alternadas) ou com a combinação de ambas as drogas demonstra resposta semelhante, medida pelo Psoriatic Arthritis Response Criteria, quando comparado com adalimumabe e associação. Entretanto, apresenta resposta ACR50 superior na combinação (87%), quando comparado com adalimumabe isolado (69%). Há redução ainda na combinação das doses de adalimumabe (10%)<sup>35</sup>(B).

### Recomendação 11

A associação de drogas modificadoras do curso da doença, como metotrexato, ciclosporina, sulfasalazina ou leflunomi-



da a drogas anti-TNF (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) não produz diferença nos resultados obtidos com os anti-TNF isolados na artrite psoriásica.

## 12. Que evidências suportam a troca (switch) de agentes anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

Entre 25% e 33% dos pacientes com AP descontinuem o primeiro anti-TNF com um ano de tratamento, devido principalmente à ineficácia e eventos adversos. A ineficácia aumenta como causa ao longo do seguimento, enquanto os eventos adversos reduzem. Não há diferença clinicamente significativa nos desfechos de dor e funcional (HAQ) entre os tratamentos pelo primeiro, segundo ou terceiro anti-TNF<sup>61(B)</sup>.

Dos pacientes com AP tratados com drogas anti-TNF durante 6-70 meses, 33% não apresentam resposta adequada (61% por perda de eficácia, 25% por eventos adversos e 14% por eficácia reduzida). Dos pacientes com perda de eficácia que migram para um segundo anti-TNF, 92% apresentam resposta adequada. Daqueles que migram para um segundo anti-TNF por evento adversos, 60% apresentam resposta adequada; dos demais que migram para um terceiro, 50% têm resposta adequada. Dos pacientes que migram para um segundo e terceiro anti-TNFs por eficácia reduzida, 70% têm resposta adequada<sup>62(B)</sup>.

O uso de etanercepte 25 mg 2x/semana, e após a 12ª semana etanercepte 50 mg 2x/semana, em pacientes com AP tratados previamente com infiximabe, a resposta PASI50 é de 45,8%, e a PASI75 é de 29,2% em 24 semanas. Mas em pacientes sem antecedentes de tratamento biológico, as respostas PASI50 e PASI75 são de 92,3% e 73,8%, respectivamente<sup>63(B)</sup>.

Entre os pacientes que completam 12 meses de seguimento, 75,5% no seu primeiro tratamento continuam com anti-TNF, enquanto 9,5% descontinuem por ineficácia, 10,0% por eventos adversos e 5,0% por outras razões. A probabilidade de manutenção no primeiro e segundo anos do uso de anti-TNF pela primeira vez (infiximabe, etanercepte e adalimumabe) é de 82% e 70%, e na primeira troca de anti-TNF, a probabilidade no primeiro e segundo anos é de 74% e 66%. Entre os preditores de descontinuidade e necessidade de troca está o uso de infiximabe em vez de etanercepte (Hazard ratio, HR, de 2,8 em um ano de seguimento)<sup>64(B)</sup>.

A resposta clínica de pacientes com AP que recebem o primeiro biológico (infiximabe ou etanercepte ou adalimumabe) é de 97% em 12 semanas, sendo que 90% dos pacientes alcançam uma resposta significativa se a troca de anti-TNF é requerida. Se considerarmos apenas os pacientes que trocaram por falta de resposta, 40% respondem a um agente de segunda linha, enquanto metade responde a uma terceira terapia<sup>65(B)</sup>.

Dos pacientes com AP, 67% trocam de infiximabe para etanercepte. Após três meses de etanercepte, a proporção de pacientes com resposta PsARC aumenta de 10% para 70% (NNT: 2), e reduz o escore HAQ. Dos pacientes com AP, 46% trocam de etanercepte para adalimumabe. Após três meses de adalimumabe, a proporção de pacientes com resposta PsARC aumenta de 14,3% para 57,1% (NNT: 2)<sup>66(B)</sup>.

O tratamento de pacientes com AP por meio de anti-TNF (infiximabe, adalimumabe ou etanercepte) tem 87% de ade-

rência/resposta ao tratamento, e dos pacientes que trocam para um segundo anti-TNF, a resposta é de 81%. A resposta/aderência é melhor em pacientes que substituem o primeiro anti-TNF por eventos adversos (HR de descontinuidade de 0,55) ou em pacientes tratados com infiximabe (HR: 3,22)<sup>67(B)</sup>.

## Recomendação 12

A troca de anti-TNF nos pacientes com eventos adversos ou resposta inadequada é uma opção que geralmente cursa com resposta terapêutica na artrite psoriásica.

## 13. Quanto tempo se deve utilizar uma droga anti-TNF no seguimento de um paciente com artrite psoriásica?

Em pacientes com AP recebendo etanercepte (50 mg 2x/semana SC por 12 semanas seguida por 25 mg 2x/semana), a resposta clínica medida por DAS-28, dor (EVA) e PASI, em 48, 96 e 144 semanas, respectivamente, é<sup>68(B)</sup>:

- Após 48 semanas de tratamento: redução de 76,8% na dor (EVA); redução de 44% no DAS-28; PASI50 em 83%, PASI75 em 78% e PASI90 em 43%, com PASI médio de 70%;
- Após 96 semanas de tratamento: redução de 89,6% na dor (EVA); redução de 57% no DAS-28; PASI50 em 87%, PASI75 em 81% e PASI90 em 65%, com PASI médio de 82%;
- Após 144 semanas de tratamento: redução de 94,7% na dor (EVA); redução de 67% no DAS-28; PASI 50 em 96%, PASI75 em 92% e PASI90 em 66%, com PASI médio de 74%.

As respostas ACR20 ao tratamento de pacientes com AP no seguimento de três meses, um ano e dois anos com o infiximabe são de 79%, 61% e 80%, respectivamente, e com o etanercepte são de 76%, 80% e 90%, respectivamente. Já a resposta medida pelo ACR50, em três meses, um ano e dois anos com o infiximabe é de 64%, 39% e 40%, respectivamente, e com o etanercepte é de 49%, 65% e 68%, respectivamente<sup>69(B)</sup>.

Após cinco anos, PsARC é de 60%, PASI70 de 66,7%, PASI90 de 63,3%, enquanto ACR50 é de 56,7% para os pacientes tratados com infiximabe (5 mg/kg IV) nas semanas 0, 2, 6, e a cada oito semanas. Para os pacientes tratados com etanercepte (25 mg 2x/semana SC), PsARC é de 64%, PASI70 e PASI90 de 68%, enquanto ACR50 é de 56%. O tratamento com adalimumabe (40 mg SC) em semanas alternadas resulta em resposta PsARC de 56%, PASI70 e PASI90 de 58% e 50%, respectivamente, enquanto ACR50 de 50%. No final do tratamento, a sobrevida do infiximabe é de 56,7%, a do etanercepte é 76% e a do adalimumabe é 50%<sup>70(B)</sup>.

Há aumento de 17% nos episódios de remissão que ocorrem em pacientes com AP tratados com anti-TNF em seis anos de seguimento, sendo a duração média do tempo de remissão de 13 ± 9,4 meses. Durante o período sem tratamento, a frequência de remissão nos pacientes tratados com anti-TNF aumenta em 60% em comparação com aqueles tratados com metotrexato. A duração da remissão após a interrupção do tratamento é de 12 ± 2,4 meses<sup>71(B)</sup>.

A porcentagem de pacientes em tratamento com o adalimumabe que alcançam resposta ACR20, ACR50, ACR70 e PsARC, em dois anos, é de 57,3%, 42,7%, 29,9% e 63,5%, respectivamente, semelhante à obtida na 48ª semana. A resposta

completa (HAQ-DI) é de 38,5%, e os pacientes que atingem a mínima diferença clínica importante no HAQ-DI, no SF-36, no FACIT-F e no DLQI é de 47,6%, 50,0%, 76,7% e 56,3%, respectivamente, também semelhante à obtida com 48 semanas<sup>56</sup>(B).

Pacientes com AP ativa tratados com etanercepte na dose de 25 mg 2x/semana SC administrado por 24 semanas têm aumento de 44% (NNT: 2) na resposta ACR20 em 12 semanas, de 47% (NNT: 2) na resposta PsARC, e de 48% (NNT: 2) em 24 semanas da melhora funcional (HAQ)<sup>50</sup>(B). Em 12 meses, ainda, as respostas ACR20 e PsARC são de 64% e 84%, respectivamente, semelhante à resposta em 12 semanas<sup>51</sup>(B). Os pacientes tratados com etanercepte têm aumento de 47,2% na melhora medida pelo HAQ-DI em 24 semanas, com 41,2% dos pacientes apresentando resposta completa em 48 semanas<sup>52</sup>(A).

O tratamento de pacientes com diagnóstico de AP com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22 apresenta maiores proporções de pacientes que atingem uma resposta ACR20 na 14ª semana (47%, NNT: 2) e 24ª semanas (38%, NNT: 2). Na 14ª semana, 33% dos pacientes tratados com infliximabe alcançam maior resposta ACR50 (NNT: 3) e 14% ACR70 (NNT: 7)<sup>7</sup>(B). E esses resultados são mantidos até a 54ª semana de tratamento<sup>50</sup>(B). Com dois anos de seguimento, a resposta ACR20, ACR50 e ACR70 é de 45% e 35%, respectivamente<sup>51</sup>(B).

#### Recomendação 13

O tratamento com anti-TNF acima de seis anos na artrite psoriásica demonstra estabilidade na eficácia e na segurança obtida no primeiro ano. A interrupção do tratamento após sinais de remissão da doença pode ser realizada, sendo a persistência do quadro remissivo de 12 meses, em média.

### 14. Existem evidências para o uso de agentes biológicos com outros mecanismos de ação na artrite psoriásica?

#### Ustekinumabe

Em pacientes com AP ativa, o tratamento com ustekinumabe 90 mg/semana por quatro semanas aumenta a resposta ACR20, ACR50 e ACR70 em 28% (NNT: 4), 18% (NNT: 6) e 11% (NNT: 9), na 12ª semana de seguimento. Entretanto, nas 24ª, 28ª e 36ª semanas não há aumento na resposta clínica<sup>72</sup>(B).

Na 12ª semana de tratamento com ustekinumabe, os pacientes têm redução de 88% no escore HAQ-DI e de 99% no escore DLQI, com aumento de 53% no número de pacientes com escore DLQI 0 ou 1<sup>73</sup>(B). Pode trazer resposta favorável com relação ao componente cutâneo, independente da falta de resposta articular.

#### Abatacepte

Em seis meses de seguimento, o aumento na proporção de pacientes que atingem resposta ACR20 com o tratamento de abatacepte é de 23% na dose de 30/10 mg/kg, e de 29% na dose de 10 mg/kg. A resposta ACR50 ou ACR70 na dose de 10 mg/kg é de 25% e 13%, respectivamente. Há aumento de resposta ACR20 com a dose de 10 mg/kg nos pacientes que nunca receberam drogas anti-TNF de 25% (NNT: 4)<sup>74</sup>(B).

#### Recomendação 14

Não há evidências, no momento, que sustentem o uso de biológicos não anti-TNF no tratamento de pacientes com artrite psoriásica.

### 15. As medicações utilizadas no tratamento da psoríase cutânea apresentam evidência de eficácia nas manifestações articulares ou periarticulares da artrite psoriásica?

Em pacientes com psoríase em placa estável, envolvendo ao menos 10% da superfície corpórea, classificada como moderada a grave e, adicionalmente, com AP ativa, o tratamento com etanercepte (50 mg/semana ou 100 mg/semana por 12 semanas, seguido de 50 mg por mais 12 semanas) determina melhora cutânea de 62-70% medida pelo PASI75, e também leva a resposta na artrite de 70%, 50% e 35%, medida pelo ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente, e redução nos escores de dactilite e de entesite. Analisando os pacientes por meio de desfecho combinado ([Euro-QoL (EQ-5D), PASI e ACR50], o tratamento beneficia 31% dos casos<sup>75,76</sup>(A).

A maior parte das medicações utilizadas no tratamento da psoríase também é utilizada no tratamento da AP (adalimumabe, infliximabe, etanercepte, metotrexato, ciclosporina). Os biológicos são as medicações com melhor eficácia e menor evento adverso, levando a resultados dermatológicos e articulares concomitantes. Pacientes com psoríase moderada a grave com história de AP, submetidos a tratamento com adalimumabe, experimentam redução de 83% na dor (EVA), em 16 semanas. Há aumento na resposta concomitante (PASI e ACR20) de 99% em 16 semanas<sup>77</sup>(A).

#### Recomendação 15

As respostas concomitantes ou combinadas (desfechos cutâneos e de articulações) estão usualmente presentes nos diversos tratamentos com anti-TNF na artrite psoriásica.

### Conflitos de interesse

Carneiro S: Participação em board do laboratório MSD. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, MSD e Pfizer.

Azevedo VF: Participação em consultorias aos laboratórios Abbott, Janssen, Pfizer e Roche. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Janssens, MSD e Roche. Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios BMS, Galen Research, Roche e UCB.

Bonfiglioli R: Participação em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche. Principal Investigador e/ou subinvestigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Bristol-Myers-Squibb, MSD e Roche.

Ranza R: Participação em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer. Recebeu pagamento para palestras e participação

em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, MSD, Pfizer e Roche. Principal investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelo laboratório Roche.

Gonçalves CR: Participação em boards dos laboratórios Abbott e MSD. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Aché, Aventis, Janssen, MSD e Pfizer. Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelo laboratório Roche.

Keiserman M: Participação em consultorias aos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche. Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Bristol-Myers-Squibb, MSD e Roche.

Meirelles ES: Participação em boards dos laboratórios Janssen e Pfizer. Recebimento de pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, AstraZeneca, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis e Servier. Investigador principal em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios Novartis e Roche.

Pinheiro MM: Participação em board da MSD. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Janssen, Novartis, MSD, Pfizer e Roche. Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pela Roche.

Xiemes AC: Participação em boards dos laboratórios Bristol, MSD e Pfizer. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Aché, Janssen, Pfizer e Roche. Principal Investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelos laboratórios MSD, Pfizer, Roche e UCB.

Bernardo W: Não há conflitos de interesse.

Sampaio-Barros PD: Participação em boards dos laboratórios Abbott, MSD e Pfizer. Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Janssen, MSD, Pfizer e Roche. Principal investigador em ensaios clínicos executados no Brasil pelo laboratório Roche.

## Apêndice

### Questão 1

Quais são os critérios para se considerar que um indivíduo tem artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND ((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

### Questão 2

Há correlação de atividade entre doença cutânea, ungueal e articular na artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Skin OR joints OR nails OR dactylitis) AND ((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp]

OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

### Questão 3

Quais são as comorbidades mais associadas à artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Comorbidit\* OR Complication\*) AND ((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnosis \* [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) OR (risk[Title/Abstract] OR risk\*[MeSH:noexp] OR risk \* [MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group\*[Text Word])

### Questão 4

Quais são as evidências para o uso de corticosteroides em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Steroids OR Androstanes OR Androstanoles OR Androstenes OR Cardanolides OR Cardenolides OR Cardiac Glycosides OR Sterols OR Cyclosteroids OR Estranes OR Estrenes OR Gonanes OR Homosteroids OR Testolactone OR Hydroxysteroids OR Ketosteroids OR 17-Ketosteroids OR Norsteroids OR Norandrostanes OR Norpregnanes OR Pregnanes OR Pregnadienes OR Pregnadiol OR Pregnadienes OR Pregnatriol OR Pregnanolone OR Pregnatrienes OR Pregnenes OR Tetrahydrocortisol OR Sapogenins OR Secosteroids OR Beclomethasone OR Chlormadinone OR Cyproterone OR Fluorinated OR Betamethasone OR Dexamethasone OR Flumethasone OR Fluocinolone OR Fluocortolone OR Fluorometholone OR Fluoxymesterone OR Fluprednisolone OR Flurandrenolone OR Flurogestone OR Paramethasone OR Triamcinolone OR Prednisolone OR Hydrocortisone OR corticosteroids OR Mineralocorticoids OR Glucocorticoids OR Hydroxycorticosteroids)

### Questão 5

Quais são as evidências para o uso de AINE em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Anti-Inflammatory Agents OR Cyclooxygenase 2 OR COX-2 OR rofecoxib OR Ibuprofen OR celecoxib OR Naproxen OR Acetaminophen OR NSAID OR paracetamol OR parecoxib OR diclofenac OR aspirin OR meloxicam OR acetylsalicylic OR piroxicam) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

### Questão 6

Quais são as evidências para o uso de drogas de base convencionais (metotrexato, ciclosporina, leflunomida e sulfasalazina) em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (methotrexate OR leflunomide OR sulfasalazine OR gold sodium OR hydroxychloroquine OR ciclosporin) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR cli-

nical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

### Questão 7

Quais são as indicações para o uso de drogas anti-TNF na artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

### Questão 8

Existe diferença de eficácia entre as drogas anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

### Questão 9

Existe diferença de segurança entre as drogas anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (radiograph\* OR damage OR structur\* OR joint OR imag\*)

### Questão 10

O uso da terapia anti-TNF é capaz de reduzir o dano estrutural em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (radiograph\* OR damage OR structur\* OR joint OR imag\*)

### Questão 11

Deve-se utilizar drogas de base convencionais, como metotrexato, leflunomida ou ciclosporina, concomitante às drogas anti-TNF?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha OR golimumab OR infliximab OR adalimumab OR etanercept) AND (methotrexate OR leflunomide OR sulfasalazine OR gold sodium OR hydroxychloroquine OR ciclosporin)

### Questão 12

Que evidências suportam a troca ("switch") de agentes anti-TNF em pacientes com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND switch\*)

### Questão 13

Quanto tempo se deve utilizar uma droga anti-TNF no seguimento de um paciente com artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (Time OR follow-up OR cohort)

### Questão 14

Existem evidências para o uso de agentes biológicos com outros mecanismos de ação na artrite psoriásica?

(Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis Arthropathica OR Arthritic Psoriasis) AND (rituximab OR tocilizumab OR abatacept OR Antibodies, Monoclonal) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

### Questão 15

As medicações utilizadas no tratamento da psoríase cutânea apresentam evidência de eficácia nas manifestações articulares ou periarticulares da artrite psoriásica?

"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

## REFERÊNCIAS

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
2. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria – A retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol* 2012;39:154-6.
3. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:304-10.
4. Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol* 1995;22:1499-503.
5. Palominos P, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Dougados M, Gossec L. Clinical outcomes in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:397-406.
6. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000;19:301-5.
7. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Del Puente A, et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1315-9.
8. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2008;29:223-5.
9. Piechnik SK, Forseth KØ, Krogstad AL. Semi-quantitative assessment of the distribution of skin lesions in patients



- with psoriasis and psoriasis arthritis. *Skin Res Technol* 2009;15:451-8.
10. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1729-35.
  11. Ahlehoj O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147-57.
  12. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol* 2011;30:877-85.
  13. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:331-4.
  14. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
  15. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2026-8.
  16. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:67-70.
  17. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
  18. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1367-73.
  19. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1422-30.
  20. Pipitone N, Kingsley GH, Manzo A, Scott DL, Pitzalis C. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1138-48.
  21. Grassi W, De Angelis R, Cervini C. Corticosteroid prescribing in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998;17:223-6.
  22. Lassus A. A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. *Curr Med Res Opin* 1976;4:65-9.
  23. Leatham PA, Bird HA, Wright V, Fowler PD. The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agents Actions* 1982;12:221-4.
  24. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S17-20.
  25. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:164-73.
  26. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
  27. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995;22:241-5.
  28. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008;27:823-6.
  29. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671-6.
  30. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
  31. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-7.
  32. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
  33. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274-82.
  34. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64.
  35. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol* 2011;38:2466-74.
  36. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
  37. Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:881-4.
  38. Alivernini S, Mazzotta D, Zoli A, Ferraccioli G. Leflunomide treatment in elderly patients with rheumatoid or psoriatic arthritis: retrospective analysis of safety and adherence to treatment. *Drugs Aging* 2009;26:395-402.
  39. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:923-5.
  40. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995;22:894-8.
  41. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:664-8.
  42. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational

- psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227-36. [Erratum in: *Arthritis Rheum* 2005;52:2951].
43. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
  44. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
  45. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
  46. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
  47. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol* 2007;34(6):1439.
  48. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
  49. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010;29:399-403.
  50. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:498-505.
  51. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-76.
  52. Kavanaugh A, Antoni C, Mease P, Gladman D, Yan S, Bala M, et al. Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2254-9.
  53. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
  54. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1221-7.
  55. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476-88.
  56. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:702-9.
  57. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum* 2007;56:2698-707.
  58. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038-43.
  59. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, Feng C, Wong RL, Ritchlin CT. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2010;69:206-9.
  60. Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Valesini G. Life-table analysis of etanercept with or without methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1650-1.
  61. Simard JF, Arkema EV, Sundström A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:204-13.
  62. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:220-4.
  63. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:319-24.
  64. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R52.
  65. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. *Ann Rheum Dis* 2008;67:717-9.
  66. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1393-7.
  67. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
  68. Mazzotta A, Esposito M, Schipani C, Chimenti S. Long-term experience with etanercept in psoriatic arthritis patients: a 3-year observational study. *J Dermatolog Treat* 2009;20:354-8.
  69. Virkki LM, Sumathikutty BC, Aarnio M, Valleala H, Heikkilä R, Kauppi M, et al. Biological therapy for psoriatic arthritis in clinical practice: outcomes up to 2 years. *J Rheumatol* 2010;37:2362-8.
  70. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:398-406.
  71. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Pasquetti P, Olivieri I, et al. Criteria, frequency, and duration of clinical remission in psoriatic arthritis patients with peripheral involvement requiring second-line drugs. *J Rheumatol* 2009;83(Suppl):78-80.

72. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40.
73. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2385-92.
74. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:939-48.
75. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicenter trial. *BMJ* 2010;340:c147.
76. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:559-64.
77. Mease PJ, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, et al. Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Dermatology* 2010;220:1-7.